FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1945

THÈSE

580

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DESSERTENNE FRANÇOIS

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 29 Septembre 1917, à AMIENS (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1945

Revue critique des Nouveaux Traitements Chimiothérapiques appliqués à l'Endocardite maligne lente de Jaccoud-Osler

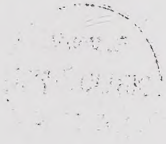
Président : M. FIESSINGER, *Professeur.*

JOSEPH-CHARLES

PARIS

1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN



Revue des résultats Américains obtenus avec la Péniciliine dans l'endocardite d'Osler.
demandée par le Docteur SOULIÉ en Mars 1945.

STAGES

Professeur CUNÉO.
Professeur CARNOT.
Docteur Louis RAMOND.

EXTERNAT

Professeur agrégé P. MOURE
Professeur M. VILLARET.
Professeur agrégé DONZELOT.
Docteur Maurice DEBRAY.
Professeur agrégé SOULIÉ.
Professeur CHIRAY.
Docteur Cl. GAUTIER.

EXTERNAT EN PREMIER

Docteur POUMAILLOUX.

INTERNAT

Docteur R. FAUVERT.
Docteur P.-A. NICAUD.
Professeur agrégé SOULIÉ.
Professeur ALAJOUANINE.
Professeur agrégé MOUQUIN.
Professeur DONZELOT.

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY et TIFFENEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON et TIFFENEAU.

Doyen..... BAUDOUIN.

Assesseur..... Léon BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	FIESSINGER. HARVIER. P.-VALLERY RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

Professeurs sans chaire :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNES (*Histologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mademoiselle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FÈVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MÉNÉGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY.
	BERNARD (Ét.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIÉ.

	MM.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET. LACOMME. SUREAU. N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY. N...
Physiologie	RICHET. N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.).
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), PIÉDELIÈVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE (Guy). MOREAU.
Clinique urologique	FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Puériculture	N...
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en chef ..... M. A. HAHN.
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543514_0053

Revue critique des nouveaux Traitements Chimiothérapiques appliqués à l'Endocardite maligne lente de Jaccoud-Osler

Quand le diagnostic de maladie d'Osler est définitivement établi, c'est un arrêt fatal que l'on vient de porter.

Et cela seul justifie tous les essais thérapeutiques, à condition toutefois, qu'ils n'ajoutent point à la souffrance du malade.

C'est ainsi que furent successivement essayés :

1° - *LA VACCINOTHÉRAPIE, avec un auto-vaccin, sans aucun résultat même si elle a été pratiquée dès le début* (MARCHAL et JAUBERT).

2° - *LA SÉROTHERAPIE :*

— *antistreptoccocique, inefficace,*

— *anti-pneumoccoccique* (LAUBRY et COFFIN),

— *anti-gonococcique* (AUBERTIN et GAMBILLARD) *qui auraient donné des résultats dans les cas où ces germes étaient en cause.*

3° - *L'IMMUNO-TRANSFUSION, abondante et répétée, avec laquelle* TZANCK et JAUBERT *auraient obtenu des rémissions, tandis que* LAUBRY, MARCHAL et THAYER *n'avaient aucun résultat.*

4° - *LES METHODES GENERATRICES DE CHOC :*

— *soit avec les métaux colloïdaux (argent, or, rhodhium) ; qui s'avèrent trop dangereux pour un résultat nul* (LEMIERRE) ;

— *soit avec l'autohémothérapie, bénigne, mais également inefficace.*

5° - *LA CHIMIOTHÉRAPIE injectant dans les veines de : l'urotropine, sans résultat ;*

du mercurochrome, inéfficace et dangereux (THAYER) ;
du sulfate de cuivre ammoniacal, qui échoue (MAUTÉ, CARNOT) ;

du sulfate de magnésium, qui apporterait tout au plus des rémissions (THAYER).

des colorants d'aniline, trypaflavine ou violet de gentiane, pouvant entraîner des accidents rénaux graves, sans apporter d'amélioration ;

du salicylate de soude, qui est impuissant à modifier l'évolution de la maladie.

Seuls sont à discuter les bons résultats que certains auraient obtenu avec :

le cacodylate de soude (CAPS, 1923) (*6 à 26 ctg par jour*) ;

et le novarsenobenzol (OSGOOD).

Quant aux sulfamides, per os, ils ont été le meilleur agent connu pour obtenir des rémissions anormalement prolongées, mais ils n'ont pas à leur actif de cas de guérison définitive. (RAVINA, LIAN, FRUMUSAN).

6° - *L'ABCES DE FIXATION, est ici parfaitement inefficace.*

7° - *LA MEDICATION SYMPTOMATIQUE, demeure la seule qui puisse apporter un soulagement au malade :*

— *aspirine ou pyramidon, pour la fièvre et les douleurs ;*
— *digitaline, pour la défaillance cardiaque ;*
— *morphine, pour les douleurs terminales ;*
— *repos ;*
— *et, alimentation, dans toute la mesure du possible.*

8° - *LA PREVENTION de cette affection fatale, devait venir à l'esprit :*

— *soit qu'on la réalise par la vaccination des cardiaques valvulaires* (LAUBRY et JAUBERT) ;
— *soit que l'on élimine tous les accidents infectieux, grippaux, génitaux, dentaires, etc...*

9° - *ENFIN ON A ETE JUSQU'A PROPOSER DES METHODES CHIRURGICALES visant plus ou moins directement la maladie :*

— *révulsion de* Bier, *qui ouvre la paroi thoracique et applique un cautère sur le péricarde et la tranche de section des tissus ;*

— *splenectomie,* d'Escudero.

Malgré ces tentatives dans les sens les plus divers, le pronostic de l'affection n'en est pas moins resté fatal.

Les essais se sont cependant multipliés :

— *L'ARSENIC ORGANIQUE*, sous forme de néoarsphénamine, a été préconisé par Osgood. Il en aurait obtenu de bons résultats, en maintenant un taux sanguin continu de ce produit.

C'est ainsi que, sur :

— 34 *malades nons sélectionnés,*

— 4 *sont guéris, depuis* 8 *à* 16 *mois, et ont repris leurs occupations antérieures : fermier, médecin, étudiant, notamment.*

— 12 *ont été temporairement améliorés au point de vue clinique, avec une température normale.*

— *LES SULFAMIDES*, furent utilisés seuls ou associés à l'héparine, (anti-coagulant, extrait du foie, empêchant les thromboses vasculaires).

Cette méthode combinée a été employée surtout aux Etats-Unis.

Kelson et White (2), traitant de cette façon 7 cas, signalent :

— 4 *échecs,*

— 1 *amélioration clinique d'une malade mort d'une affection intercurrente,*
et

— 2 *malades chez lesquels l'hémoculture reste négative depuis* 1 *an.*

Par contre, Meyer Friedman (5), rapportant les résultats de ses expériences utilisant les fortes doses de sulfamides,

soient seules, soient associées à l'héparine, conclut qu'en dépit de ces doses, les sulfamides n'ont amené aucune amélioration, non plus qu'en y adjoignant l'héparine.

A leur tour, KATZ et ELEK (6) utilisent l'héparine pour dissoudre la fibrine, ou plutôt empêcher sa précipitation continue et y adjoignent un agent bactériostatique (sulfamides) ou bactéricide (arsenic organique).

Leurs quatre dernières observations personnelles les amènent à écrire que, non seulement, il n'y a avec ce traitement aucune amélioration clinique ni même aucune modification anatomique pouvant faire penser à une cicatrisation des lésions, mais encore qu'il existe un gros risque, l'hémorragie cérébrale, et des manifestations toxiques (arsénicale ou sulfamidée) devant faire abandonner cette thérapeutique.

La PENICILLINE enfin, nouvellement utilisée, sinon nouvellement connue, active in vitro contre le streptocoque viridans devait être essayée,

« Si un nouvel agent thérapeutique était découvert, dont on affirmerait qu'il guérit les états septicémiques, le critérium de sa valeur devrait être le résultat qu'il donnera appliqué au traitement de la maladie d'Osler » (7).

Les travaux sur ce sujet sont jusqu'à présent tous américains.

I - KEEFER (8) rapportant pour le Conseil National de Recherches,

sur 17 cas, donne les résultats suivants :

— 4 *morts* (*soit* 23 %) ;
— 10 *sans effet* (*soit* 59 %) ;
— 3 *améliorés, rechutèrent dès cessation du traitement.*

Ces chiffres décevants peuvent s'expliquer : les quantités de Pénicilline disponibles étaient tout à fait insuffisantes.

Les malades ne reçurent en tout que :

— 240.000 à 1.760.000 Unités Florey — en 9 à 26 jours.

Le courant sanguin cependant dans certains cas, est débarrassé de ses germes.

Aussi conclut-il qu'il faudrait frapper tôt et fort, ce qu'il compte faire aussitôt que possible.

II - Lœwe (9), fait état ensuite de 7 malades traités consécutivement avec succès par la Pénicilline également, mais associée à l'Héparine. Leur idée dominante reste celle qui dirigeait déjà les essais de Katz et Elek (6).

MATERIEL CLINIQUE.

— 6 *malades sur 7 greffèrent leur maladie d'Osler sur un rhumatisme valvulaire ;*

— *le 7e, sur une malformation congénitale du cœur ;*

— *dans 5 cas, il s'agissait de streptocoque viridans ;*

— *dans 1 cas de streptocoque hémolytique ;*

— *dans 1 autre cas d'un pneumocoque type 27.*

TECHNIQUE DE TRAITEMENT.

Pour chaque cas, on explora la sensibilité probable du germe qui était inhibé par une dilution de 0,07 à 0,01 Unité Florey ou Oxford par cc. de Pénicilline.

L'administration quotidienne varia entre 40.000 et 200.000 Unités Florey, et la quantité totale reçue par les malades entre 867.000 et 7.890.340 Unités Florey.

Voilà pour la Pénicilline.

Quant à l'héparine, on faisait :

— soit 300 mmgrs tous les 2 jours, sous-cutané,

— soit 200 mmgrs tous les jours, intra-veineux.

en se guidant sur le temps de coagulation de façon qu'il se maintienne entre 30 et 60 minutes.

Ce traitement ne comporte qu'un minimum de toxicité, il est simple à mettre en œuvre, et les résultats, immédiats du moins, apparaissent comme uniformément pleins de succès.

REVUE DES CAS.

OBSERVATION 1.

« *Endocardite infectieuse subaigüe, à pneumocoque type* 27, *durant depuis* 10 *semaines, sur déhiscence du septum, cliniquement bien, et sang stérile depuis* 5 *mois.* »

Il s'agit d'une fillette de 7 *ans* 1/2 *qui présente depuis* 10 *semaines des frissons et de la fièvre, survenus à la suite d'une affection otique.*

La cardiopathie est connue depuis l'âge de 9 *mois.*

Déjà 3 *ans auparavant, l'enfant avait fait pendant* 8 *semaines une fièvre inexpliquée.*

4 semaines avant d'entrer à l'hôpital Juif de Brooklyn, elle a présenté pendant 10 *jours une condensation pulmonaire lobaire pouvant faire penser à un infarctus.*

La perte de poids a été de 6 *kgs dans les* 10 *derniers jours.*

A son entrée, le 3 *juin* 1943, *la température est à* 39°,9, *le pouls à* 132, *la respiration à* 32, *le TA. à* 11-9.

Le cœur est augmenté de volume vers la gauche, on entend un gros souffle systolique précordial.

La rate est palpable à l'inspiration.

De l'ensemble, ressort une impression d'Osler.

L'hémoculture est positive à un pneumocoque type 27.

Le traitement entrepris comporte :

— 10 *gr. de sulfadiazine-sodium ;*

— 15 *gr. d'urée ;*

— 500 *mmgrs d'acide ascorbique intra-veineux dans* 650 *cc. d'eau distillée ?*

Cinq jours, dix jours, quatorze jours après, l'hémoculture est toujours positive.

Le taux de sulfamide dans le sang est cependant de 78,8 *mmgrs par* 100 *cc.*

Aussi 15 *jours après l'entrée commence-t-on un traitement combiné Pénicilline-Héparine.*

Pénicilline en goutte à goutte intra-veineux.

Héparine sous-cutané.

Le 20, on arrête.

Le 21, l'hémoculture est négative.

L'état général est bon.

La température reste élevée.

Le 24, on fait de la Pénicilline intra-musculaire.

(En 16 jour, l'enfant a reçu 867.920 Unités de Pénicilline et 1.200 d'Héparine).

Le 27, la fièvre commence à descendre.

Le 29, on trouve une condensation des 2/3 inférieurs du poumon droit.

24 jours, 32 jours, 45 jours après l'entrée, l'hémoculture reste négative.

48 jours après l'entrée, l'état général est bon. On constate une petite élévation thermique à 37°,8, rapportée à un rhume.

49 jours après l'entrée, l'enfant part chez elle en convalescence.

Depuis, revue périodiquement, sa température reste normale et les hémocultures négatives.

Elle suit régulièrement l'école.

OBSERVATION 2.

« Endocardite infectieuse subaigüe, à strepto viridans, depuis 10 mois, sur cardio-valvulite rhumatismale chronique mitrale et aortique.

Aucun résultat d'une sulfamidothérapie massive.

Essai d'un traitement combiné Pénicilline-Héparine, à la 4e cure le sang est stérile. Cliniquement très amélioré. »

Il s'agit d'un homme de 34 ans, vu le 7 février 1943, à l'occasion d'une fièvre et d'une toux durant depuis 6 semaines.

A l'âge de 13 ans, il a été 2 mois au lit pour des douleurs articulaires et une « inflammation du cœur ».

On porta alors le diagnostic de cardiopathie Rhumatismale.

Depuis 6 semaines, cet homme présente de la toux et une température qui s'élève graduellement en dépit de la sulfadiazine.

Au cœur, on perçoit un souffle systolique mitral et un souffle diastolique aortique.

Le 10 et le 12, l'hémoculture est positive au streptoviridans.

Le 22, on commence 18 gr. de sulfapyridine-sodium en goutte à goutte intra-veineux.

Ce qui ne stérilise pas le sang.

Le taux de sulfamides dans le sang est de 20 mmgrs par 100 cc.

Le 8 mars, on commence une pyrétothérapie par T.A.B. intra-veineux tous les 2 jours.

Après 3 réactions fébriles, on associe l'héparine.

Le 23 mars, le 5 avril et le 14 avril, l'hémoculture est positive magré un taux de sulfamides de 40 mmgrs.

On associe urée et acide ascorbique.

Le taux de sulfamides monte à 123 mmgrs.

Cependant après 19 jours de traitement intensif, le 22 mai, le 9 et le 16 juin, l'hémoculture est toujours positive.

Le 19 juin on commence un essai de 3 jours de traitement combiné Pénicilline-Héparine qui ne donne aucun changement.

On reçoit un appoint de Pénicilline et l'on entreprend le 27 juin une cure de 9 jours comportant :

— *40.000 Unités Florey par jour de Pénicilline,*

— *et 300 mmgrs d'Héparine sous-cutané tous les 2 jours.*

En plus, on fait une sulfamidothérapie massive.

Le sang n'est pas stérile.

Le 27 août, on reprend le même traitement avec :

— *200.000 Unités Florey de Pénicilline par jour,*

— *et 300 mmgrs d'Héparine sous-cutané tous les 2 jours et cela pendant 14 jours.*

L'Hémoculture devient négative et le reste jusqu'au 4 octobre.

La température qui était devenue régulière, présente des irrégularités.

Le 9 octobre, on fait une 4e cure :

— *200.000 Unités Florey de Pénicilline par jour,*

— *et 200 mmgrs d'Héparine, ensemble, en goutte à goutte intra-veineux.*

L'Héparine intra-veineuse produisit un crochet fébrile.

Depuis cette cure, la température est normale, à l'exception d'une fébricule liée à une rhino-pharyngite.

Depuis le 13 octobre, l'hémoculture est négative.

La vitesse de sédimentation globulaire qui était de 130 mm. par heure le 14 juin, est passée le 26 novembre à 10 mm. par heure.

L'état général est bon.

En tout il a été fait 4 essais de traitement combiné ayant comporté l'administration de :

— 7.890.340 *Unités Florey de Pénicilline,*

— *et 7.100 mmgrs d'Héparine.*

OBSERVATION 3.

« Endocardite infectieuse subaigüe datant de 8 mois, cardio-valvulite rhumatismale chronique mitrale et aortique, avec 3 cures de traitement combiné Pénicilline-Héparine. Plus aucun signe clinique ou bactériologique d'activité microbienne depuis 4 mois. »

Il s'agit d'une femme de 24 ans, célibataire, entrée le 16 avril 1943.

Elle a présenté le première atteinte rhumatismale à 7 ans, et a fait 4 rechutes en tout.

Le dégut de la maladie actuelle remonte à décembre 1942 marqué par frissons, fièvre, mal à la hanche et parfois pétéchies sur les bras.

Non améliorée chez elle, elle entre à l'hôpital où l'on porte le diagnostic ferme d'endocardite infectieuse subaigüe à strepto-viridans.

Au cœur, on perçoit un thrill systolique aortique, un souffle systolique et un souffle diastolique plus fort à la base.

— *la lésion aortique est prédominante ;*

— *sur les doigts, il y a plusieurs pétéchies ;*

— *la rate n'est pas palpable ;*

— *une sulfamidothérapie intensive per os et parentérale n'amène pas d'amélioration ;*

— *le taux des sulfamides est de* 41,2 *mmgrs par* 100 *cc. de sérum ;*

— *il se produit des poussées pétéchiales ;*

— *la température, irrégulière, s'élève à* 39°,5 ;

Du 17 *mai au* 31 *juillet, le malade a subi* 15 *cures de sulfadiazine, de chacune par jour :*

— 10 *à* 20 *gr. de sulfadiazine-sodium ;*

— 15 *à* 30 *gr. d'urée ;*

— 0,5 *à* 1 *gr. d'acide ascorbique ;*

ensemble, en intra-veineux, sans résultat.

Aussi entreprend-on une première cure de 9 *jours de traitement combiné Pénicilline-Héparine, avec :*

— 60 *à* 100.000 *Unités Florey par jour de Pénicilline en goutte à goutte intra-veineux ;*

— *et* 100 *à* 200 *mmgrs d'Héparine sous cutanée tous les* 2 *jours.*

Pendant la durée du traitement, la température irrégulière, atteint jusqu'à 38°,4 *mais elle est attribuable en partie à l'Héparine.*

Les 9, 12, 16, 20 *et* 24 *août, les hémocultures sont négatives, comme la température n'est pas redescendue à la normale, pendant* 14 *jours, on reprend :*

— 100.000 *Unités Florey par jour de Pénicilline ;*

— *et tous les* 2 *jours* 200 *mmgrs d'Héparine sous-cutané.*

Le 1er *septembre, réaction fébrile due à de la Pénicilline impure.*

Le 28 *août, les* 3 *et* 12 *septembre, les Hémocultures sont négatives.*

La température qui a été normale, monte légèrement à 37°,8.

Une 3e *cure de Pénicilline-Héparine est commencée le* 20 *septembre, pour une durée de* 28 *jours avec* 200.000 *Unités Florey de Pénicilline intra-veineux par jour, et, selon la réaction fébrile ou l'allongement du temps de coagulation,* 200 *mmgrs d'Héparine intra-veineux.*

Le 5 *octobre, on découvre un foyer d'infection au niveau des dents.*

Le 13, *on enlève plusieurs dents avec application locale de Pénicilline à* 5.000 *Unités Florey par cc.*

On a trouvé dans les alvéoles dentaires du strepto-viridans ; cette ablation est bien supportée.

On interrompt tout traitement le 19 octobre, soit 5 jours après cette intervention.

Les 20 et 27 septembre, les 4, 12, 13, 18 et 25 octobre, le 1er novembre, les hémocultures restent négatives.

La température est normale.

Le poids est remonté de 32 à 42 kgs.

Le malade a reçu en tout 7.694.800 Unités Florey de Pénicilline en 3 cures de :

— 700.000 ;

— 1.400.000 ;

— 5.594.800 *Unités Florey ;*

— *et 6.700 mmgr. d'Héparine.*

OBSERVATION 4.

« *Endocardite infectieuse subaigüe, à strepto-viridans depuis 3 semaines, sur cardio-valvulite rhumatismale chronique mitrale et aortique. Embolie cérébrale post-thérapique avec récupération complète. Plus aucun signe clinique ou bactériologique d'activité microbienne depuis 3 mois.* »

Il s'agit d'un homme de 31 ans, entré le 17 août 1943, pour une fièvre inexpliquée datant de 3 semaines.

Il a présenté à l'âge de 6 ans, une crise de RAA.

Il a remarqué depuis 10 à 15 ans, une dyspnée à l'effort qui persiste.

Depuis 3 semaines, il se plaint de douleurs dans les orteils de son pied droit, puis de fièvre et de céphalée.

Depuis 2 jours, douleurs dans l'hypocondre gauche, de plus, perte de poids de 2 kgs 300.

Lors de l'entrée :

— *la température est à 36°,8 ;*

— *le pouls à 120 ;*

— *la respiration à 24 ;*

— *le T.A. à 14-0.*

Il existe des pétéchies sur la muqueuse buccale.

Le cœur dépasse la ligne auxiliaire antérieure.

Il y a un éclat du premier bruit suivi d'un petit souffle systolique.

Le 2e bruit était assourdi.

Il y avait un double souffle au foyer aortique se propageant vers le cou, étouffant les bruits de la base.

La rate dépasse de 3 travers de doigts le rebord costal (infarctus ?)

L'hémoculture est positive au strepto-viridans avec 200 colonies « par champ ».

Les 19, 23 et 24 août, on lui fait :

— *20 gr. de sulfadiazine sodium intra-veineux ;*

— *30 gr. d'urée ;*

— *1 gr. d'acide ascorbique dans 1.500 cc. d'eau distillée — sans autre résultat qu'une mauvaise tolérance.*

Le 26 août, on entreprend le traitement combiné, Pénicilline-Héparine en administrant chaque jour :

— *100.000 Unités Florey intra-veineux goutte à goutte,*

— *et 300 mmgr. d'Hérapine sous-cutané tous les 2 jours.*

La température qui était irrégulière redescend à la normale 2 jours après la fin du traitement.

Le 14 septembre survient une hémiplégie gauche totale qui regressera en 4 jours.

L'hémoculture est toujours négative.

Aussi incrimine-t-on une embolie non microbienne ?

Le malade sort le 3 novembre avec une température et une rate normales.

La vitesse de sédimentation globulaire passe de :

— *95 mm. par heure le 13 septembre,*

— *à 14 mm. par heure le 18 octobre.*

Les hémocultures hebdomadaires jusqu'au 25 octobre sont négatives, l'état général est très bon.

Le poids passe de 66 kgs à 72 kgs au 31 octobre.

Le 19 octobre, vérification des dents.

On procède à l'ablation des dents malades.

La veille de cette intervention et pendant 2 jours, on fait de la Pénicilline intra-musculaire.

On en fait localement.

Il n'y a pas de réaction fébrile.

Les hémocultures restent négatives.

Dans les alvéoles dentaires, on trouve du strepto-viridans.

En tout le malade a reçu :

— 1.400.000 *Unités Florey de Pénicilline en 14 jours,*

— *et* 1.800 *mmgr. d'Héparine.*

OBSERVATION 5.

« *Endocardite infectieuse subaigüe, à strepto-viridans depuis 4 mois, sur cardio-valvulite rhumatismale chronique mitrale.*

Pas de résultat d'une sulfamidothérapie intense et d'une première cure Pénicilline-Héparine.

Une 2e *cure de* 28 *jours stérilise le sang et amène une amélioration clinique progressive qui persista* 2 *mois* 1/2.

Sensibilisation possible à ce traitement. »

Il s'agit d'une femme de 22 *ans, mariée, entrant le* 17 *août* 1943 *pour Bacillémie datant de* 3 *mois.*

Elle a fait à l'âge de 6 *ans et* 9 *ans* 1/2 *du RAA.*

A la suite duquel on parle de cardiopathie.

En bonne santé jusqu'au 4 *mai* 1943, *date à laquelle elle a la grippe.*

Elle s'en remet, mais il persiste de la faiblesse et de la somnolence.

Une semaine plus tard, brutalement, violente douleur sacro-lombaire droite.

Suivie par hématurie de 10 *jours.*

Puis elle souffre de l'hypocondre gauche pendant 1 *semaine.*

Dans la 7e *semaine de sa maladie, on lui fait une délivrance artificielle de* 7 *mois, sous anesthésie rachidienne.*

Frisons et fièvre reviennent fréquemment.

Les hémocultures sont positives malgré une intense sulfamidothérapie.

A l'entrée, la peau est jaune pâle, de couleur citron, avec une légère rougeur des pommettes.

Il n'y a pas de pétéchies.

La rate est palpable sur 2 travers de doigt.

Le cœur est élargi.

A la pointe, on perçoit un double souffle, intense.

Il existe un souffle diastolique « au point d'Erb ».

L'hémoculture est positive au strepto-viridans avec 250 à 350 colonies « par champ ».

Les 8, 19, 23, 24 août, on fait intra-veineux :

— *20 gr. de sulfadiazine-sodium ;*

— *30 gr. d'urée ;*

— *1 gr. d'acide ascorbique.*

Dissous dans :

— *1.000 cc d'eau distillée ?*

— *et 300 mmgrs d'Héparine sous-cutané sans aucun résultat.*

La température demeure élevée.

Le 25 août, on commence le traitement combiné Pénicilline-Héparine, avec :

— *100.000 Unités de Pénicilline en goutte à goutte intra-veineux pendant 14 jours,*

— *et 300 mmgrs d'Héparine sous-cutané tous les 2 jours.*

Avec le traitement, la température tombe entre 37°,3 et 38°,4.

Sauf une élévation à 40° à la suite d'une contamination aérienne de la Pénicilline.

Une élévation thermique le jour qui suivit la fin du traitement est attribuée à l'Héparine.

Le 10 septembre l'hémoculture est positive mais elle devient négative le 12 et le 17.

Cependant la température reste irrégulière.

On reprend le 18 septembre le traitement combiné pour 28 jours avec :

— *200.000 Unités Florey de Pénicilline,*

— *et 200 mmgrs d'Héparine, en goutte à goutte intra-veineux.*

L'état général est bon, malgré une température élevée et irrégulière.

Le 4 octobre, l'hémoculture est positive à un entérocoque hémolytique.

Aucune explication valable de ce fait n'a été avancée, la température était normale et le malade apparemment bien.

Le 20e jour du traitement, le 12 octobre, la température monte subitement à 40°.

On entend quelque chose à la base pulmonaire gauche et on donne préventivement 1 gr. 50 de sulfadiazine toutes les 4 heures.

Le 12 octobre, l'hémoculture est négative.

Cependant, et sans progression dans les signes physiques, la température fit des clochers journaliers pendant 4 jours, atteignant 40°,5 le 27e jour du traitement.

On suspecte une sensibilisation à la thérapeutique et on l'arrête.

La température descend alors à la normale en 24 heures et y demeure.

Le 18 et le 25 octobre, le 15 novembre, les hémocultures sont négatives.

La vitesse de sédimentation globulaire passe de 67 mm. par heure le 13 septembre, à 12 mm. par heure le 15 novembre.

Le 27 octobre, on enlève 2 dents malades, selon la technique habituelle précédente.

Le malade se lève le 3 novembre.

Et sort le 17 novembre.

Le poids est passé de 48 kgs le 12 septembre à 54 kgs le 14 novembre.

En tout, la malade a reçu 2 cures de Pénicilline-Héparine de 14 et de 28 jours avec :

— 1.400.000 *Unités Florey de Pénicilline ;*

— 5.250.000 *Unités Florey de Pénicilline,*

— *et 7.600 mmgr d'Héparine.*

OBSERVATION 6.

« Endocardite infectieuse subaigüe, à strepto-hémolytique datant de 3 semaines, sur cardio-valvulite rhumatismale chronique aortique.

Embolies très étendues, presque mortelles.

Résultat rapide, dramatique, avec le traitement combiné Pénicilline-Héparine.

Amélioration clinique progressive, et hémocultures négatives depuis 3 mois. »

Il s'agit d'une femme de 52 ans, célibataire, entrée le 28 août 1943, avec un diagnostic déjà porté.

Le 7 août, elle avait ressenti une douleur dans la poitrine et dans le haut de l'abdomen avec faiblesse subite, malaise général, frissons et fièvre, depuis 1 jour.

La maladie à une allure aigüe.

On relève 2 pétéchies dans le sac conjonctival droit.

Au cœur, un souffle systolique âpre dans l'aire aortique.

Le 2e bruit aortique est diminué.

« *Cela indique une lésion sténosante de l'aorte* ».

Le TA. est à 10-6.

On trouve du strepto-hémolytique :

— *le 9 août dans la gorge,*

— *le 12 août dans le sang.*

Par toutes les voies, on sulfamide sans résultat.

L'état général décline :

— *hyperthermie ;*

— *et embolies multiples.*

A son arrivée, la malade est moribonde, avec une aphasie complète motrice et sensorielle et des hémorragies « éclatantes sous le lit des ongles des doigts et des orteils ».

Le cœur est assourdi, on y perçoit un rythme de galop.

Le 28 août, l'hémoculture est positive au strepto-hémolytique, avec 130 colonies « par champ ».

On institue le traitement, comportant par jour :

— 100.000 *Unités Florey de Pénicilline pendant* 13 *jours,*

— *avec* 200.000 *Unités le* 3e *jour.*

On ne fait pas d'Héparine, puisqu'il y a eu accident cérébral récent.

On n'en fit que 5 fois sous-cutané et 1.500 mmgr. en tout.

Le 31 août, l'hémoculture est négative.

La température baisse.

L'effet est miraculeux.

Vers la fin de la 2e semaine du traitement, on trouve des signes d'œdème pulmonaire.

Pas de signes d'activité microbienne.

On cesse la thérapeutique combinée et on donne de la digitaline.

Pendant les 4 semaines suivantes, le malade s'améliore progressivement.

Tout phénomène embolique disparaît, la température est entre 37°,3 et 37°,8.

L'hémoculture hebdomadaire est négative.

des maux de dents font pratiquer une revision de la bouche.

Avec les précautions précédentes, on enlève plusieurs dents.

La vitesse de sédimentation globulaire passe de 30 mm par heure le 2 septembre à 14 mm par heure le 25 octobre.

Le malade reste subfébrile pendant plusieurs semaines avec des hémocultures négatives.

La température redevient normale, et le malade sort le 17 novembre en bon état général.

OBSERVATION 7.

« Endocardite infectieuse subaigüe, à strepto-viridans datant de 10 semaines, sur cardio-valvulite rhumatismale chronique initiale. Pas d'effet d'une sulfamidothérapie, massive, cyclique, répétée.

Bon résultat d'une cure de 2 semaines de traitement combiné Pénicilline-Héparine.

Amélioration clinique et absence complète de toute activité bactérienne, depuis plus de 2 mois.

Amygdalectomie prophylactique après traitement. »

Il s'agit d'un homme de 35 ans.

Entré le 8 août 1943 pour frissons et fièvre remontant à 10 semaines.

Le 10e jour de sa maladie, violente douleur dans l'hypocondre gauche.

Ayant cédé en 24 heures.

Un diagnostic provisoire de fièvre thyphoïde est porté.

Le malade se souvient qu'on a parlé alors de grosse rate, mais, toutes les épreuves de laboratoire sont restées négatives même l'hémoculture.

Il a été soigné alors pendant 3 semaines, dont les 10 derniers jours furent apyrétiques.

Mais, 2 semaines avant son admission, il se mit à présenter des frissons, fièvre, avec clocher quotidien.

A noter qu'à l'âge de 5 ans, il fit une crise de RAA qui dura 2 mois.

A son arrivée, la température est de 37°,8.

Le pouls à 120.

La respiration à 30.

Le TA. à 12,8.

La peau est pâle avec une légère teinte café au lait

Au cœur on aperçoit un souffle systolique apexien, la rate est palpable sur 2 travers de doigts.

L'hémoculture est positive au strepto-viridans, avec 40 colonies par cc.

Le diagnostic est fait.

Le 11 août, on entreprend un traitement combinant :

— *Héparine : 300 mmgrs sous-cutané tous les 2 jours,*

— *et sulfamides, massivement, cycliquement, avec :*

— *20 à 40 gr. de sulfadiazine sodium ;*

— *30 à 60 gr. d'urée Zeitz filtrée ;*

— *1 à 2 gr. d'acide ascorbique, pendant 2 jours, à 1 semaine d'intervalle.*

A la fin du 2e cycle, une hémoculture est faite après un clocher thermique post-transfusionnel.

Elle montre 7 à 12 colonies de strepto-hémolytique.

Le 10 et le 17 septembre, 5e et 6e cycles de chimiothérapie, à 60 gr. de sulfadiazine, restant sans effet.

Les 14, 15, 20 septembre, les hémocultures restent positives au strepto-viridans.

L'affection résistait donc aux sulfamides, quoique leur taux dans le sang fut de 68,7 *mmg. par* 100 *cc.*

Le 26 *septembre, on commence une cure de* 14 *jours de Pénicilline-Héparine avec :*

— 200.000 *Unités Florey de Pénicilline,*

— *et* 200 *mmgr d'Héparine.*

Dans 1.500 *cc. de sérum salé isotonique en goutte à goute intra-veineux.*

En tout, on a administré :

— 4.203.200 *Unités Florey,*

— *et* 6.700 *mmgr d'Héparine.*

La température tombe à la normale à la fin du traitement et y demeure.

Le 10 *octobre la vitesse de sédimentation passe de :*

— 10 *mm. par heure le* 9 *août,*

— *à* 24 *mm par heure le* 15 *novembre.*

Des hémocultures répétées restent négatives.

Le poids de 65 *kgs le* 12 *septembre, passe à* 69 *kgs le* 21 *novembre.*

L'état général est bon.

Le 22 *novembre, on enlève les amygdales, franchement infectées, avec les précautions précédentes.*

Elles contenaient du strepto-viridans.

Cette communication est intéressante, car ces malades furent traités à la suite, écartant ainsi toute sélection. Il ne furent traités qu'après échec d'une sulfamidothérapie diversement maniée, mais toujours intensive.

La pénicilline a été administrée en goutte à goutte intra-veineux sans que cela causa le moindre ennui, non plus d'ailleurs dans cette série, que l'héparine.

Enfin le traitement a été complété par l'élimination de foyers infectieux dentaires ou amygdaliens.

Il semble difficile de ne pas admettre l'authenticité des maladies d'Osler traitées.

— signes cliniques et bactériologiques concordent pour ce diagnostic.

Le résultat le plus évident fut la disparition des germes de courant sanguin et le retour à la normale, avec d'ailleurs des difficultés inégales, de la température.

Est-ce suffisant pour parler de guérison ?

Les auteurs eux-mêmes ne le pensent pas.

Le recul est encore trop faible pour pouvoir conclure.

Il peut ne s'agir que de rémission de 3 à 5 mois.

L'observation 1 note d'ailleurs 3 ans auparavant un épisode fébrile inexpliqué ayant duré 8 semaines.

Mais ce qu'on doit souligner, c'est que dans 7 cas à la suite, il y a eu rémission avec la pénicilline, alors que les sulfamides étaient restés sans effet, et il est difficile de leur accorder un effet retardé.

Ces premiers résultats furent suivis bientôt d'autres.

III - Dawson et Hobby (10), après s'être attaqué à l'endocardite aigüe, et l'avoir abandonné par suite des trop petites quantités de Pénicilline disponibles, se sont adressés à l'endocardite infectieuse sub-aigüe.

En effet la Pénicilline agit in vitro sur les cocci-gram positifs, y compris le streptocoque viridans.

D'abord 5 malades furent traités au mieux possible des quantités limitées du produit.

Il s'agissait de maladies d'Osler greffées sur cœurs rhumatismaux.

— *2 de ces malades ont eu un résultat satisfaisant et sont encore en vie, et bien, 13 à 19 mois après la fin du traitement.*

— *Un 3e, rechute à chaque arrêt du traitement, cependant il reste en bon état général et les auteurs espèrent avoir bientôt des quantités suffisantes de Pénicilline pour en terminer avec cette infection.*

2 autres malades furent traités sans succès :

— *l'un reçut 5 à 10.000 Unités toutes les 3 heures pendant 3 périodes de 5 jours chacune.*

— *l'autre a été intensément traité, mais a succombé à une embolie cérébrale, et lors de la mort, l'hémoculture poussait encore.*

Il faut donc étudier qu'elle est la voie la plus efficace, qu'ell est la répétition des doses la meilleure.

Ces préliminaires sont cependant assez encourageants pour reprendre intensément les essais de traitement dès que l'on disposera de quantités suffisantes.

Finalement, ayant traité 10 cas d'endocardite infectieuse sub-aigüe Dawson et Hobby considèrent qu'il y en eu :

— 2 *satisfaisants ;*
— 1 *criticable ;*
— 7 *non satisfaisants.*

IV - Il est difficile de faire état des cas mentionnés par Herrel (12), car les détails sont trop insuffisants :

4 cas :
— 2 *à strepto non hémolytique ;*
— 2 *à microcoque,*
furent 4 échecs.

Dans un des cas, l'hémoculture devint négative, le resta pendant plusieurs mois, mais le malade mourut de défaillance cardiaque.

Il semble bien que les doses habituelles soient inefficaces, on rapporte des résultats encourageants à partir de 200.000 unités journalières.

V - Dans la discussion qui suivit la présentation de ces observations Priest (12) fit état de 8 cas d'endocardite infectieuse subaigüe à strepto.

En administrant par goutte à goutte intra-veineux continu :
— 100 *à* 400.000 *Unités par 24 heures pendant au moins 4 semaines, il obtint les résultats suvants :*
— 2 *guérisons ;*
— 1 *sans fièvre ni germe, mais conservant un temps de sédimentation élevé ;*
— 2 *bien, mais encore couchés ;*
— 3 *morts au cours du traitement.*

Il faut donc en conclusion, de plus longues observations.

VI - Collins (13) rapporte le cas d'un enfant de 10 ans.

Vu le 2 octobre 1943, avec une fièvre datant de 4 jours :

— *une douleur à la base thoracique gauche ;*
— *de l'anorexie ;*
— *un malaise général ;*
— *la scopie montre une pneumonie du lobe inférieur gauche ;*
— *une infiltration des 2 hiles ;*
— *un léger élargissement du cœur, qui est normal dans ses contours ;*
— *l'examen montre une amygdalite aigüe, une respiration bronchique ;*
— *et une légère rudesse au niveau du lobe inférieur gauche ;*
— *au cœur on peut palper un thrill ;*
— *on entend un souffle systolique bruyant ;*
— *un souffle diastolique doux à 2 cms à droite de l'aire mitrale, sans irradiation postérieure ni axillaire.*

On porte un diagnostic provisoire de pneumonie et de maladie congénitale du cœur.

Les examens de laboratoire révèlent :

— 54 % *d'hémoglobine ;*
— 2.950.000 *globules rouges ;*
— 12.250 *globules blancs dont :*
— 76 % *de poly neutro ;*
— 23 % *de Lympho ;*
— 1 % *de Grands mono.*

Il n'y a rien d'anormal dans les urines.

La vitesse de sédimentation est de 30 mm par heure.

Le traitement comprit une transfusion de 300 cc. de sang :

— 1 *gr. de sulfadiazine immédiatement,*
— *et 50 ctg toutes les 12 heures.*

Le 2e jour, le taux de sulfamides dans le sang était à 12,9 mmg. pour 100 cc.

Il se produit une amélioration, la température revient à la normale en 72 heures.

L'enfant rentre chez lui le 9e jour apparemment guéri.

Il revient à l'hôpital le 9 février 1944, avec une température de 40°,1.

Une hémoculture positive au strepto-viridans, et à la scopie, une pneumonie lobaire atypique de la base droite.

On obtient un résultat rapide et satisfaisant en donnant immédiatement 1 gr. 50 de sulfamérazine, et 0 gr. 50, toutes les 6 heures pendant 6 jours.

La température revient à la normale le 2e jour du traitement, mais elle s'élève de nouveau 4 jours après sa cessation.

Des hémocultures sont positives au strepto-viridans :

— *les 11 et 29 février ;*

— *les 22, 27, 29 mars ;*

— *le 6 avril.*

On fait encore une cure de sulfamérazine du 6 au 16 mars avec pour résultat une petite amélioration se traduisant sur la courbe de température.

Cependant, le 31 mars, on entreprend un traitement par la Pénicilline, en donnant :

— 100.000 *Unités Oxford chaque jour en 8 fois,*

— *toutes les 3 heures ,intra-musculaires.*

On fit en tout 1.400.000 Unités en 14 jours.

Le résultat fut rapide et dramatique :

— *la température descendit à 37°,3, le 2e jour du traitement et devint normale le jour suivant ;*

— *les hémocultures furent négatives les 8, 10, 12, 14, 16, 17, 19 et 24 avril, l'amélioration clinique est excellente et le 16 septembre l'enfant était encore apyrétique et sans aucun signe d'infection.*

Ici encore, le diagnostic de maladie d'Osler paraît suffisamment établi — affection particulièrement riche en manifestations pulmonaires.

L'action des sulfamides et de la Pénicilline sur le cours de la maladie ne paraît pas douteuse.

Mais, s'agit-il de guérison ? Ce serait prématuré de le dire.

En effet une rémission de 4 mois eut lieu entre 2 accidents pulmonaires, peut-être après l'emploi de sulfamides.

Et 5 mois séparent seulement la sédation obtenue par la pénicilline des dernières nouvelles de l'enfant.

VII - La contribution la plus importante aux essais chimiothérapiques de la maladie d'Osler est le travail de Dawson et Hunter (14) portant sur 3 groupes de malades :

toujours le microbe en cause était : un streptocoque,
— soit viridans,
— soit d'une variété indifférente.

a) *Un groupe préliminaire* de 5 malades fut traité dans la dernière partie de 1942 et 1943. Il s'agissait de malades sélectionnés :

— l'infection était relativement de courte durée,
— l'état cardiaque et l'état général étaient comparativement bon,
— le germe était sensible in vitro à la Pénicilline.

Ces 5 cas représentaient des exemples classiques de la maladie et le diagnostic fut établi par plusieurs hémocultures positives sur chaque malade.

L'affection cardiaque sous-jacente était rhumatismale dans tous les cas.

Pendant ce premier essai, on fut parfois obligé de réduire les doses et même de les suspendre par suite des petites quantités allouées du produit.

OBSERVATION 1.

Femme de 27 ans :
Endocardite à l'âge de 10 ans.
Admise à l'hôpital Presbytérien le 17 octobre 1942 pour :
— *lassitude ;*
— *perte de poids ;*
— *palpitation ;*
— *et depuis deux mois, une température qui s'élève lentement.*

Trois mois auparavant on avait arraché quelques dents prophylactiquement.

1 mois plus tard ,le bout de plusieurs doigts devint douloureux.

Examen :

— *plusieurs pétéchies dans la bouche ;*

— *cœur modérément augmenté de colume ;*

— *souffle systolique et souffle diastolique mitral et aortique ;*

— *rate palpable :*

— *trois hémocultures positives au strepto-viridans avec soixante à quatre-vingts colonies par centimètre cube ;*

— *sérologiquement — microbe du groupe F* (Lancefield) *et in vitro il était de moitié aussi sensible à la Pénicilline que la race standard de streptohémolytique.*

Le 23 octobre et pendant 6 jours, on fit :

— 10.000 *Unités de Pénicilline toutes les 3 heures intra-veineuse.*

L'hémoculture devient négative, mais la température reste élevée.

Le 3 novembre, embolie dans l'artère fémorale droite

On reprend la Pénicilline aux mêmes doses le 5 novembre.

Le 10 et le 14 novembre, les hémocultures sont positives.

Le 17 novembre, on reprend la Pénicilline pour 6 jours.

Après la cure l'hémoculture est négative.

Mais à cause de la persistance d'une fébricule, le traitement fut repris par précaution.

Du 7 au 12 décembre 5.000 Unités intra-veineux toutes les 3 heures de Pénicilline.

Pendant ce temps la température monte légèrement.

Les pétéchies apparurent au bout des doigts.

En dépit de ces signes les hémocultures furent stériles et le restèrent.

La quantité totale de Pénicilline administrée fut de 1.420.000 *Unités.*

Bien qu'il semble que la bactériémie eut été vérirée d'une façon satisfaisant, la malade fi de nombreuses complications sérieuses dans les semaines suivantes.

Le 23 décembre, signes de masse inflammatoire pelvienne.

Sulfadiazine.

Résultat apparemment satisfaisant.

Rentre chez elle.

Le 5 février 1943, hospitalisée à nouveau pour rechute de cette masse inflammatoire.

Exploratrice ; kyste de l'ovaire infecté.

On y retrouve les mêmes germes.

L'examen pelvien à la première hospitalisation n'ayant rien montré d'anormal, on présume qu'il s'agit d'une embolie septique.

L'état général de la malade ne permettant pas une chirurgie large, le kyste fut marsupialisé.

Pendant la convalescence de l'opération, irido-cyclite aigüe et « endophtalmite » avec pour résultat final une perte complète de la vision de l'œil gauche.

Par suite du développement d'abcès de la paroi abdominale, la prochaine cure fut reportée.

Pendant toute cette période 19 hémocultures restèrent négatives.

Le 6 avril 1944, revient pour chirurgie pelvienne radicale.

Pénicilline prophylactique.

Convalescence sans histoire.

Sort le 30 avril.

Très satisfaisant.

A pris 11 kgs 400.

Forte, en bonne santé, mène une vie active et normale

Les hémocultures restent négatives.

OBSERVATION 2.

Femme de 52 ans :

RAA. dans l'enfance avec cardiopathie à la suite.

Admise le 12 février 1943, après 10 semaines de fièvres et de malaises.

A l'examen, sténose mitrale.

Pétéchies.

Doigts en massue.

Rate palpable.

Hémoculture positive à strepto-viridans.

Le 17 février, on commence la Pénicilline :

— 10.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaire pendant 2 jours,*

— *puis* 5.000 *Unités toutes les 3 heures pendant 4 jours.*

Bien que la température devint normale en 24 heures, et le resta les jours suivants, l'hémoculture faite le 23 février montre 6 colonies par cc.

Le 26 février, on reprend la Pénicilline :

— 5.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaires pendant 5 jours.*

La température reste normale, mais l'hémoculture le 4 mars, montre 24 colonies par cc.

Le 8 mars, on reprend la Pénicilline :

— 10.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaire pendant 6 jours.*

Le résultat clinique est, une fois de plus satisfaisant, mais les hémocultures demeurent positives.

Après avoir fait 975.000 *Unités de Pénicilline, on est obligé de s'arrêter par suite du manque de produit.*

On donne de la sulfadiazine qui semble maintenir l'affection en échec, quoique les hémocultures restent positives.

Sortie après six semaines et demie d'hospitalisation.

Suivie dans le service des malades externes pendant les 11 *mois suivants.*

OBSERVATION 3.

Femme de 40 *ans :*

Endocardite infectieuse subaigüe depuis 3 *mois.*

Vue le 1er *avril* 1943.

A une maladie de cœur rhumatismale.

Nombreux phénomènes emboliques.

Hémocultures répétées positives au strepto-viridans.

Malade préventivement traitée sans effet par des doses massives de sulfadiazine.

On lui fait 5 jours :

— 10.000 *Unités intra-musculaire de Pénicilline toutes les 3 heures.*

La température devient normale.

L'hémoculture négative.

Mais 48 heures plus tard, la température remonte.

L'hémoculture est positive.

On fait un nouveau traitement de 5 jours, même résultat.

Même rechute 48 heures après la fin de ce traitement.

Hémoculture positive.

3e *cure de 5 jours à :*

— 10.000 *Unités intra-musculaires toutes les 3 heures et pendant 3 jours supplémentaires ;*

— 20.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaires*

Sang stérile.

Etat général très amélioré.

Cependant, en peu de jours, l'hémoculture redevient positive, bien qu'on ait fait en tout :

— 1.600.000 *Unités, il n'y a pas assez de produit pour stériliser le sang.*

Pendant les 5 mois suivants, on fit 6 cures de 5 jours entraînant à chaque fois une chute de température qui se maintient pendant 1 à 3 semaines.

Bon état général persistant, même durant les fébricules.

Les hémocultures restent négatives.

Le microbe est toujours aussi sensible à la Pelicilline in vitro qu'au début.

En tout, il a été donné :

— 6.700.000 *Unités de Pénicilline d'une facon intermittente répartie sur 6 mois.*

On en désespère pas de stériliser le courant sanguin avec des quantités suffisantes de produit.

3 mois plus tard, Lœwe, *institue chez ce malade un traitement combiné Pénicilline-Héparine.*

Vie normale, complètement bien 9 mois après cessation de tout traitement.

OBSERVATION 4.

Femme de 23 ans :

RAA à 8 ans, avec cardiopathie consécutive,

Admise le 30 mars 1943 car depuis 2 semaines, fièvre, malaise, myalgies.

4 Hémocultures positives à strepto-viridans.

Au 8e jour d'hospitalisation, violente douleur dans l'hypocondre gauche (infractus de la rate) ?

On commence :

— 10.000 *Unités de Pénicilline toutes les 3 heures intra-musculaires pendant 8 jours.*

La température redevient normale.

L'hémoculture négative.

Le 8e jour embolie dans la jambe gauche, soit dans la fémorale basse, soit dans la poplitée.

On fait :

— 20.000 *Unités toutes les 3 heures, intra-musculaires pendant 2 jour, puis, on cesse tout traitement.*

Le malade a reçu en tout :

— 830.000 *Unités de Pénicilline.*

Les hémocultures sont négatives.

La vitesse de sédimentation globulaire tombe de 121 à 35 mm. par heure.

Le 3 juin, sort en convalescence chez elle.

Il persiste des élancements dans la région splénique et des douleurs à la marche, dans le pied gauche.

Toutefois, de nombreuses hémocultures restent négatives.

Présente l'image même de la santé, mène une vie normale et active.

OBSERVATION 5.

Femme de 23 ans :

Maladie aortique et mitrale rhumastimale.

Vue le 14 avril 1943, parce que depuis 2 mois, fièvre, nombreuses pétéchies, rate palpable.

Nombreuses hémocultures positives au strepto-viridans.

On commence :

— 10.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaires pendant 8 jours.*

La température descend.

Les hémocultures sont négatives.

Dès la cessation du traitement, la température remonte, hémoculture positive.

3 jours après, on reprend la Pénicilline pendant 7 jours.

L'hémoculture reste positive.

La température tombe à la normale pendant 3 semaines.

Le 9 mai on reprend la Pénicilline.

— 20.000 *Unités toutes les 3 heures intra-musculaires pendant 5 jours.*

Bon état général, mais hémoculture encore positive.

Pendant les 2 mois suivants, on fit de courtes cures de Pénicilline, avec des résultats identiques.

Jamais les hémocultures ne restèrent négatives plus d'une semaine.

On a de la difficulté à trouver de la Pénicilline, et le 24 juillet, on cesse tout traitement, ayant fait en tout :

— 7.960.000 *Unités.*

Le 13 août, on donne de la sulfamérazine, sans résultat, et pendant les 3 semaines suivantes, la température remonte.

Les hémocultures sont toujours positives.

Le 4 septembre, le malade présente un épisode terminal, interprété comme une embolie cérébrale.

AUTOPSIE :

— *lésions en général anciennes et guéries ;*

— *pas de germe sur les coupes ;*

— *de l'avis de l'anatomo-pathologiste, la bactériémie terminale n'aurait pas sa source dans le cœur, mais dans le cerveau (?) qui, malheureusement n'a pu être autopsié.*

Bref, sur ces 5 cas :

— 2 résultats apparemment satisfaisants,
après 22 et 18 mois, les malades sont en excellente santé et mènent une vie normale.

— 3 bons résultats aussi longtemps que la Pénicilline est administrée, avec rechute à chaque cessation.

— 2 de ces malades ont été maintenus en excellent état général de nombreux mois et, finalement, reçurent un traitement combiné Pénicilline-Héparine, avec résultat complètement satisfaisant.

— le 3e mourut d'un accident cérébral, 6 semaines après arrêt de la Pénicilline, l'autopsie a montré une guérison substantielle de l'endocarde (?) avec seulement de légers signes d'infection residuelle.

En conclusion, il faut continuer sur des cas sélectionnés.

b) *Un deuxième groupe* comprend : 15 malades traités entre janvier et septembre 1944.

Ce groupe bénéficia des travaux de Lœwe dont les auteurs reconnaissent la valeur dans une maladie particulièrement embolique (?)

Dans de nombreux cas, les quantités d'héparine utilisées sont très faibles ; dans quelques cas, la Pénicilline a été donnée en goutte intra-veineux continu.

Dans d'autres cas, en injections intra-musculaires rapprochées.

Récemment en goutte à goutte intra-musculaire continu avec de bons résultats.

OBSERVATION 7.

Femme noire de 17 ans.

RAA à 6 ans, avec cardiopathie consécutive.

Vue le 5 janvier 1944.

Sténose mitrale.

Rate palpable.

La température baisse puis remonte avec une poussée articulaire cédant au salicylate.

L'héparine provoque un embrumement de la vision avec des hémorragies masculaires bi-latérales ayant cédé en 2 semaines après transfusion de 300 grammes, ramenant le temps de coagulation à 10 minutes.

Le 10 février, signes d'infarctus splénique sans élévation thermique ni accélération de la sédimentation globulaire et hémoculture négative.

Sort le 27 mars.

Convalescence de 2 mois.

Toutes les épreuves de laboratoire sont normales.

A pris 13 *kgs* 600.

Vie normale, active, en excellente santé.

OBSERVATION 2.

Sortie le 28 mars 1943.

Avec hémoculture positive.

Prenant 4 gr. de sulfadiazine par jour.

En bon état général jusqu'en janvier 1944.

A cette date, aggravation.

Anévrysme de l'artère radiale droite.

Le 14 mars 1944, *hospitalisée à nouveau.*

En très mauvais état.

Hémoculture positive.

On en fait pas d'héparine car il existe des troubles spontanés de la crase sanguine peut être dus à une thérapeutique salicylée.

Le 6 avril, on conseille la ligature de l'anévrysme de la radiale pour éviter la rupture.

A l'artériographie, début de thrombose de l'humérale près de sa bifurcation.

L'anévrysme a cessé de battre.

On donne de l'héparine pour éviter une thrombose des collatérales.

La circulation se rétablit, l'anévrysme disparaît.

La température est normale.

Les hémocultures négatives.

Sort le 2 mai.

A repris son poids initial.

Fait son ménage. N'a jamais été aussi bien.

Des hémocultures répétées restent négatives.

OBSERVATION 12.

Garçon de 13 *ans :*

RAA à 4 ans.

On connaît la cardiopathie depuis 1935.

Malade en décembre 1943.

Hémoculture positive en janvier 1944.

Le 2 février, on donne un gramme du sulfadiazine toutes les 3 heures.

Le lendemain, hémiplégie totale.

Le 15 février infarctus rénal (?)

Entre le 6 mars à l'hôpital d'enfant avec une parésie faciale droite.

Une hémiplégie spasmodique droite.

Une pré-escarre sacrée.

Une maladie mitrale et aortique.

La sulfadiazine reste sans effet, l'état est désespéré.

Le 13 avril, on commence la Pénicilline-Héparine.

Un vomissement sanglant fait cesser l'héparine.

Les injections intra-veineuses provoquent des thrombophlébites.

Les muscles sont inexistants.

Le traitement est arrêté ayant administré :

— 1.410.000 *Unités de Pénicilline.*

6 *jours après. la température redevient normale et le reste.*

Les hémocultures sont négatives.

L'escarre guérit.

L'hémiplégie s'améliore.

Demeure à l'hôpital jusqu'au 16 septembre prenant poids et force.

Du 25 juillet au 2 août une amygdalite aigüe est traitée à la sulfadiazine.

Les hémocultures sont négatives.

En octobre avait déjà repris 10 kgs.

Récupère les mouvements du bras et de la jambe droits les hémocultures restant toujours négatives.

OBSERVATION 14.

Homme de 31 *ans :*

Vu le 19 *avril* 1944.

Malade depuis 3 *mois.*

A fait une chorée à l'âge de 8 *ans.*

A 13 ans s'est développé un syndrome parkinsonnien post-encéphalitique.

3 ans 1/2 au préalable, à l'hôpital Presbytérien avait été porté le diagnostic d'endocardite infectieuse subaigüe avec 7 hémocultures positives, qui avait été très améliorée, par 6 gr. par jour pendant 5 mois de sulfapyridine.

Aucun signe pendant 3 ans.

Avait déjà reçu en octobre 1940 très peu de Pénicilline de laboratoire non dosée.

Admis le 19 avril 1941 avec un souffle diastolique aortique, une rate palpable, des doigts en massue.

On entreprend un traitement combiné.

La température baisse.

Le 8e jour s'établit une hémiplégie gauche avec aphasie apparemment due à une embolie de la capsule interne droite (?)

On reprend la Pénicilline.

Suivi pendant 3 mois, à une température normale et des hémocultures négatives.

Légère amélioration de l'hémiplégie et de l'aphasie.

Le 15 août, passé dans un service de chroniques.

Pas de signes d'infection recurrente.

L'état général s'améliore.

Les auteurs considèrent que cette deuxième maladie est une nouvelle infection plutôt qu'un réveil de celle d'il y a trois ans et demi (?)

OBSERVATION 15.

Homme de 37 ans :

Pas de RAA.

Vu le 17 avril 1944.

Malade depuis 3 mois.

Présentant un souffle systolique et un souffle diastolique, une rate palpable.

On entreprend un traitement combiné au cours duquel on observe une réaction fébrile sans doute liée à l'héparine.

Le malade reçut en tout :

— 4.150.000 *Unités de Pénicilline, après quoi, apyrétique négative.*

Sort le 8 juin, avec un temps de sédimentation normal.

Ayant pris 13 kgs 600.

En bonne santé.

A repris sa première occupation.

OBSERVATION 16.

Homme de 30 ans :

Rhumatisme AA à 8 ans.

En février 1944, fièvre, toux, douleurs au bout des doigts.

Vu le 26 avril avec :

Maladie aortique et mitrale.

Rate palpable.

Malgré l'héparine, trombose à l'endroit du goutte à goutte intra-veineux.

On monte à 300.000 Unités par jour en goutte à goutte intra-veineux.

Y ajoutant 6 gr. de sulfadiazine per os.

Puis pendant 23 jours on monte à 500.000 Unités par jour.

Le malade reçut en tout :

— 36.700.000 *Unités de Pénicilline.*

Il est encore sous l'influence des sulfamides et l'on se demande si l'on reprendra la Pénicilline.

Echec.

OBSERVATION 19.

Femme de 21 ans :

RAA à 13 ans et 16 ans.

Maladie aortique et mitrale.

Le 5 mars 1944 accouche d'un enfant normal.

Suites de couches normales.

Le 7 juillet, tombe malade.

La rate est palpable.

Reçoit en 12 *jours :*

— 3.800.000 *Unités de Pénicilline.*

Elle rentre chez elle 16 *jours plus tard.*

Mène une vie conjugale normale.

Prend poids et force.

Les hémocultures sont négatives.

OBSERVATION 20.

Femme de 40 *ans :*

RAA dans l'enfance.

Vue le 27 *juin* 1944.

Malade depuis 2 *mois après une extraction dentaire.*

Lésion mitrale.

L'héparine entraîne un temps de saignement de 110 *minutes, ce qui amène une épistaxis, améliorée par une transfusion.*

Reçoit :

— 40.000 *Unités toutes les* 3 *heures,*

— *et* 10.560.000 *Unités en tout.*

Le traitement est terminé le 7 *octobre.*

Les hémocultures sont négatives.

La température normale ainsi que le temps de sédimentation.

Va bien.

Sur ces quinze malades :

11, *sont sans infection, sans microbe, en bonne santé, plus de trois mois après la fin du traitement.*

Un cas n'est pas assez vieux pour en tenir compte.

— 2 *rechutèrent dès la fin du traitement ;*

— 2 *sont morts par embolie cérébrale.*

ANALYSE DES CAS.

Sélection des cas :

— dans la première partie, sélection clinique et sélection à la Pénicillino-sensibilité,

— dans la deuxième partie, pas de sélection. Quelques cas désespérés se sont remis. Un cas en bon état général, avec un échec.

La maladie cardiaque primitive :

fut 18 *fois rhumatismale :*
— *dont* 10 *fois mitrale ;*
— *et* 8 *fois aortique et mitrale ;*
2 *fois congénitale avec :*
— 1 *bon résultat ;*
— *et* 1 *échec bien qu'il s'agit d'un germe très sensible à la Pénicilline.*

On ne peut établir de relation entre la localisation et les résultats.

Durée probable de l'infection :

— *de* 2 *semaines à* 15 *mois ;*
— *en général* 2 *à* 3 *mois.*
Il n'y a pas de relation entre la durée et les résultats.

Pénicillino-sensibilité de l'agent infectant :

Le taux de Pénicilline utile varie entre :
0,008 et 0,14

il n'existe pas de relation fixe entre la sensibilité des germes in vitro et le taux de Pénicilline dans le sang nécessaire pour les stériliser.

SOMMAIRE :

20 cas furent traités en 2 groupes :
l'un de 15 malades,
et l'autre de 5 malades ;
il s'agissait de streptocoques dans tous les cas.

L'héparine fut utilisée comme adjuvant dans la plupart des cas.

Bien qu'il faille plus de temps avant de conclure, on peut dire que l'on enregistra un succès dans 15 cas sur 20. Tous sont normaux, et bactériologiquement et cliniquement.

— 2 sont jugulés par la Pénicilline, rechutant dès son arrêt, mais restant en bon état général. Il faut souhaiter avoir assez de Pénicilline pour les guérir.
— 2 sont morts par embolie cérébrale, l'infection existait encore au moment de la mort.

Mais il faut savoir attendre avant de conclure.

Cependant, il faut traiter les endocardites subaigües à streptocoques pénicillo sensibles.

Ad dendum — : 7 *malades ont été traités ensuite dont :*
5 *par goutte à goutte intra-musculaire (très bonne méthode), sans héparine, avec d'aussi bons résultats ;*
chez 6 *malades, l'infection est éteinte, le* 7e *rechute dès la cessation de la Pénicilline ; on le traite encore.*

Cet exposé net et mesuré, résume assez bien le point actuel de ce que l'on sait sur les tentatives et traitement de l'endocardite maligne lente par cette nouvelle chimiothérapie.

VIII - Quelques cas ultérieurs ont été publiés, parmi d'autres résultats, par Harford, Martin, Hageman et Wood (15).

Il y furent encouragés par les effets de la Pénicilline dans 3 cas d'endocardite infectieuse aigüe par le staphylocoque doré :

— 2 malades sont apparemment bien après 2 et 4 mois,
— 1 est mort.

Ils traitèrent 3 cas d'endocardite infectieuse subaigüe à strepto viridans.

OBSERVATION 75.

Femme de 68 *ans :*
Comateuse à l'entrée.

Hémoculture positive.

Mort de défaillance cardiaque.

Durée de la maladie : 150 *jours.*

Reçut en tout :

— 1.750.000 *Unités Florey intra-musculaire sur* ? *jours.*

OBSERVATION 76.

Femme de 26 *ans :*

Hémoculture positive.

Poids 48 *kgs.*

Rechute après une première cure.

Pas de reproduction depuis plus de 2 *mois après la* 2e *cure.*

Durée de la maladie : 30 *jours.*

Reçut en tout :

— 15.850.000 *Unités Florey en* 82 *jours par mois intra-veineuse et intra-musculaire avec des sulfamides associés.*

Accouche d'un enfant normal.

Intervention pour une persistance évidente du canal artériel.

Améliorée.

OBSERVATION 77.

Femme de 25 *ans :*

Hémoculture positive.

Poids : 50 *kgs.*

Rechute après la 1re *cure.*

Pas de reproduction 2 *mois après la* 2e *cure.*

Durée de la maladie : 54 *jours.*

Reçut en tout :

— 18.650.000 *Unités Florey intra-musculaires sur* 51 *jours.*

Avec sulfamides associés.

Améliorée.

Sur ces 3 cas, il y eut donc :

— 1 *mort ;*
— *et 2 cas où la rechute suivit immédiatement l'arrêt du traitement, mais dont l'évolution fut freinée par la reprise de celui-ci.*
Ils sont considérés comme améliorés.

On ne peut conclure après 2 mois seulement.

Là s'arrêtent pour le moment, les renseignements recueillis sur le sujet.

Mais on sait déjà que les 3 derniers corps proposés présentent des :

INCONVÉNIENTS

— C'est ainsi qu'avec *l'arsenic organique*, on a observé des phénomènes toxiques, surtout hépatiques.

Osgood (1), n'en fait pas mention.

Ils ont cependant entravé le traitement du cas de Katz et Elek (6).

Et cela se conçoit devant l'imprégnation forte et prolongée qui constitue la méthode.

— Les accidents provoqués par *les sulfamides* sont trop connus pour qu'il soit besoin de les envisager à nouveau.

On peut seulement remarquer la parfaite tolérance des hautes doses employées, et aussi l'absence de toute manifestation rénale, alors que le taux des sulfamides dans le sang était particulièrement élevé.

— *L'héparine* (48) a donné dans les observations relevées 2 ordres de phénomène :

FÉBRILES :
— *survenant surtout avec son emploi intra-veineux et cédant avec la cessation du produit.*

HÉMORRAGIQUES :

— *tantôt bénins, facilement curables par transfusion* (300 *gr.*) *répétées de sang total ; tels que :*
— *épistaxis ;*
— *hématémèse* (14) ;
— *embrumement de la vision avec des hémorragies maculaires qui se résorberont* (14).

— *tantôt très graves, mortels même ; telle :*
— *l'hémorragie cérébrale, certainement favorisée par le traitement* (6)..

Ils ont fait pratiquement abandonner ce produit.

— On peut en dire autant de *l'acoumarine* (49).

Ce produit allonge également le temps de coagulation, sans modifier le temps de saignement. Il a donné lieu à des accidents hémorragiques graves, plus difficiles à juguler semble-t-il que ceux provoqués par l'Héparine, et contre lesquels il faut mettre en œuvre transfusion et vitamine K.

— Quant à *la Pénicilline*, elle n'a donné au cours des essais rapportés qu'une *réaction fébrile* dûe à l'impureté ou à la souillure du produit et qui s'est amendée avec l'interruption de celui-ci.

Mais d'autres auteurs ont signalé avoir observé de *l'urticaire*, un *léger malaise :* de Gennes (16) a eu cependant un *choc violent* avec la voie intra-veineuse.

Mais on ne rapporte pas d'inhibition des organes hématopoietiques, au contraire, si le *nombre des leucocytes* n'est pas modifié, le *nombre des globules rouges s'élève* de 25.000 à 500.000 par semaine.

Il ne semble pas non plus que la Pénicilline lèse les reins ou le foie.

On a pu observer avec le goutte à goutte intra-veineux une *thrombo-phlébite locale* mais l'action du produit n'est peut-être pas seule en cause.

Toutes les cures entreprises le furent avec un sel sodique de la Pénicilline. C'est en effet, un acide soluble dans l'acétate d'amyle, l'éther, le chloroforme, dont les sels alcalins ou alcalinoterreux sont solubles dans l'eau.

De 7 autres sels expérimentés (17) (lithium, strontium, calcium, magnésium, potassium), sur chacun 5 malades, seul le sel d'ammonium se révéla très douloureux, injecté dans les masses musculaires, c'est encore dans les fessiers qu'il est le moins douloureux. Expérimentalement, d'ailleurs, il donne chez le lapin une réaction hémorragique après injection sous-cutanée.

L'œdème pulmonaire cité ne relève peut-être pas d'une étiologie univoque (Héparine, Pénicilline, Osler ?).

D'autres inconvénients sont d'ordre technique :

La Pénicilline est *détruite par les sucs digestifs ;*

elle *s'élimine très rapidement ;*

elle *franchit mal la barrière séreuse.*

AVANTAGES

Ces inconvénients sont-ils contrebalancés par les avantages.

Pour l'*héparine*, ce n'est pas certain, certes, elle permet de poursuivre la perfusion intra-veineuse continue sans provoquer de thrombo-phlébite locale. Elle aiderait même pour certains (6), à faire disparaître l'excellent milieu de cultures que constitue le dépôt de fibrine sur l'endocarde généralement lésé. Mais pour un résultat incertain, faut-il courir d'aussi gros risques hémorragiques.

La *Pénicilline* paraît ne présenter que des avantages, elle n'est pas toxique, elle ne perd pas de son influence devant le pus et tous les autos-lysats de tissus malades ou devant le sang comme les antiseptiques et les sulfamides, elle n'agit que par sa présence (18) et uniquement, sur des germes en voie de division, ce qui doit avoir de l'influence sur la répétition des doses.

Il n'existerait pas de pénicillo-résistance ultérieure par la répétition de petites doses. On signale cependant l'existence d'anti-pénicilline élaborées par Escherichia-Coli et Bacillus Paracolon (18) et l'existence de Pénicillase (19).

Enfin, elle ne contre-indique pas l'emploi des sulfamides qui peuvent lui être utilement combinés.

Mais tous ces avantages si nets dans certaines affections jusque-là incurables, ne sont pas aussi évidents appliqués à la maladie d'Osler.

LES METHODES D'ADMINISTRATION

Cependant, *LES METHODES D'ADMINISTRATION* du produit ont été diverses.

La voie la plus directe est la voie intra-veineuse, soit d'une façon intermittente, soit d'une façon continue.

L'élimination du produit est toutefois, alors plus rapide : 75 % en 1/4 d'heure, le reste en 3 heures. Ce qui fait préférer, souvent, la voie intra-musculaire par laquelle, la concentration reste étale pendant une demie heure. Enfin tout récemment, on vient de proposer la voie intra-musculaire en goutte à goutte continu qui serait une technique excellente. C'est la goutte à goutte intra-veineux, soit au lit, soit dans un fauteuil qui a été le plus employé dans les observations.

La longueur et la répétition des cures ne sont pas encore définitivement fixées. En se basant sur les constatations expérimentales (18), on devrait préconiser des cures courtes et répétées.

(La Pénicilline n'est, ni absorbée, ni détruite par les bactéries. Elle s'élimine par les urines non modifiée. Elle n'agit que sur des germes en voie de division qu'elle lyse. Elle empêche la division cellulaire, tout en laissant libre l'ensemble de l'équipement enzymatique utilisé pour effectuer la synthèse des protides nécessaires à leur anabolisme — d'où la formation de micro-organismes géants, hypertrophiés, qui pullulent in vitro mais qui in vivo sont phagocytés).

Le traitement *a duré* de 10 à 62 jours, mais dans quelques cas il n'y eut aucun résultat après 85 et 103 jours.

Les quantités utilisées ont été extrêmement variables allant de 40.000 à 500.000 Unités par jour.

A 240.000 et 36.760.000 Unités pour la totalité du traitement l'Unité Oxford ou Florey et Jennings 1942 est la plus petite quantité qui dissoute dans 50 cc. d'un milieu donné est capable d'empêcher le développement d'une colonie de staphylocoque doré de 1 cm. de diamètre).

Les grosses quantités paraissent nécessaires.

Le véhicule utilisé a été : soit l'eau distillée, soit le sérum salé isotonique.

On a souvent adjoint à la Pénicilline, d'autres produits.

L'*héparine* tout d'abord dont on injecte tous les deux jours 100 à 300 milligramme sous-cutané de préférence, mais parfois aussi intra-veineuse, arrivant ainsi à des doses totales de 1.200 à 7.600 mmg. réparties dans un cas sur 52 jours.

L'*acoumarine* dont la posologie est encore mal établie.

L'*acide ascorbique*, jusqu'à 1 gr. intra-veineux par 24 heures.

L'*urée* (20, 21, 22) : de 20 à 40 gr. intra-veineux, (car les sulfamides seraient solubles dans l'urée. L'urée serait antimicrobienne et cicatrisante, l'urée exalterait le pouvoir bactério-statique des sulfamides).

Enfin le traitement a été souvent complété par l'ablation de foyer infectieux dentaires et amygdaliens, génital même, sous couvert d'une pénicillo-thérapie supplémentaire.

LA VALEUR DE CES RESULTATS

Il est évidemment difficile de se faire une idée de *la valeur de ces résultats.*

L'opinion française sur le pronostic de la maladie d'Osler est formel, l'endocardite maligne, lente, ne guérit jamais (Thayer 1926).

Il faut se rappeler l'existence possible de *rémission spontanée, parfois très prolongée :*

Un an, dans un cas de Lemierre et P.N. Deschamp (23) avec une température normale mais des symptomes locaux qui traduisent des altérations profondes des viscères, asysto-

lie rebelle, embolie récidivante, état anémique avec spléno mégalie).

Deux ans, dans un cas de Marchal.

Cinq ans, dans un cas de Loygue (24).

Il existait un souffle systolique de la pointe :

— *une fièvre depuis trois mois, un gros foie et une grosse rate, des embolies pulmonaires ; deux hémocultures furent positives au strepto-hémolytique ;*

— *puis, 5 ans s'écoulèrent normaux avec une existence normale, le malade se marie, la fièvre reprend, il meurt en quatre mois avec infarctus intestinal et strepto-viridans dans le sang.*

3 ans 1/2 peut-être même, dans l'observation 1 de Lœwe.

Dans la littérature étrangère, anglo-saxonne surtout, on relève parfois, des résultats qui peuvent paraître surprenants ; tels que ceux de l'ancienne statistique de Deittweiler donnant 20 survies sur 23 observations.

de Libman (1910-1924),

de Caps (1923), qui, avec de grosses doses de cacodylate de soude intra-veineuses aurait eu 6 survies sur 8 endocardites à strepto-viridans.

Katz et Elek, bien qu'ils n'y attachent pas d'importance transcrivent les résultats de 2 statistiques récentes faisant ressortir que sur :

634 cas	traitement banal	1 %	de guérison
2.956 »	»		»
198 »	avec sulfamides	6 %	»
489 »	»	4 %	»
43 »	avec sulfamides-héparine	11,5 %	»
109 »	» »	6,5 %	»
46 »	sulfamides-pyretothérapie	18 %	»
106 »	» »	10 %	»

Ce qui ne laisse pas d'étonner.

Les auteurs se demandent si les cas rapportés sont bien des maladies d'Osler. Il pourrait s'agir en effet :

— *de bactériémie simple à strepto sans septicémie* (25) *il serait possible de trouver du strepto-viridans dans le sang au cours d'authentiques maladies de Bouillaud d'évolution régressive.*

— *de septicémie à strepto non compliquée d'endocardite mais avec souffle cardiaque fonctionnel :*

- *d'endocardite maligne aigüe à strepto ;*

— *d'endocardite maligne subaigüe des cardiaques, dont pour* Lutembacher, *seule la brièveté de l'évolution, qui n'excède guère un à trois mois, la distingue de l'endocardite lente.*

Le doute est difficile cependant à maintenir dès qu'il s'agit des observations publiés de traitement par la Pénicilline. Le terrain sur lequel se développe la maladie, l'allure lente de l'affection, la spléno-mégalie, les phénomènes emboliques ou de thrombose, la présence de streptocoques viridans à plusieurs reprises, dans le sang, tout vient étayer ce diagnostic. Les malades ont été, d'autre part très bien suivis.

Si l'on récapitule les résultats des observations rapportées, on voit que :

Nombre de cas	Morts	Sans effet	Temporaires	Succès	AUTEURS
17	4	10	3	0	Kefer
7	0	0	0	7	Lœwe
10	1	6	1	2	Dawson et Hobby
4	1	3	0	0	Herrel
8	3	0	3	2	Priest
1	0	0	0	1	Collins
20	3	0	2	15	Dawson et Hunter
3	1	0	0	2	Harford
7	0	0	1	6	Dawson et Hunter
—	—	—	—	—	
77	13	19	10	35	

Les temps de rémission considérés comme succès se décomposent ainsi :

4 cas	de 8 à 16 mois	Osggood
2 »	12 mois	Kelson et White
7 »	de 3 à 5 mois	Lœwe
2 »	de 13 et 9 mois	Dawson et Hobby
2 »	2 mois	Priest
1 »	6 mois	Collins
15 »	de 3, 8, 18, 22 mois	Dawson et Hunter
6 »	2 mois	Dawson et Hunter
2 »	2 mois	Harford
40 cas	de 2 à 22 mois	

dont 5 de plus de 12 mois.

Ces rémissions sont trop courtes pour que l'on puisse parler de guérison et les différents auteurs sont d'accord pour convenir qu'il faut suivre les malades plus longtemps. Mais il est possible de faire état d'une part de la grande fréquence des rémissions obtenues avec la Pénicilline, d'autre part, de leur longueur qu'aucun autre produit, jusqu'à maintenant n'avait permis d'espérer.

Enfin on se trouve encore dans la phase expérimentale de cette thérapeutique et on peut prévoir des améliorations.

L'espoir est aussi indispensable au malade qu'au médecin dans une maladie si décourageante.

Pourra-t-on ne plus écrire comme Lemière et P.-N. Deschamps le firent en 1930 : « les observations récentes ne semblent pas devoir infirmer l'opinion exprimée à ce sujet par Vaquez et qui, malheureusement possède encore force de loi ».

ACTION DE LA THERAPEUTIQUE SUR LES LESIONS ORGANIQUES

Il serait intéressant de savoir si l'on observe une *action de la thérapeutique sur les lésions organiques.*

Mais il ne faut pas oublier qu' « avec la longue évolution des lésions se transforment — (transformation fibreuse ou calcaire) deviennent pauvres en microbes, parfois, même, les productions restent très discrètes et bien que relativement molles, ont un aspect cicatriciel au point d'être considérés par certains auteurs comme répondant à un véritable processus de guérison. Toutefois, la tendance embolisante n'est pas alors moins accuentée » (27).

L'autopsie d'une malade de LEMIERRE et DESCHAMPS, morte après une longue évolution de néphrite hémorragique avec azotémie et insuffisance cardiaque montra des végétations endocarditiques scléreuses, inscrustées de sel calcaire ayant l'aspect de lésions cicatrisées.

KATZ et ELEK (6) n'ont observé aucun changement après le traitement.

DAWSON et HUNTER (14), dans leur autopsie, s'ils relèvent des lésions cardiaques plus étendues qu'habituellement, notent qu'elles sont, en général anciennes et guéries et qu'il n'existe pas de germes sur les coupes.

Il ne semble pas, jusqu'à maintenant que des modifications importantes aient été constatées de ce côté.

Malgré les résultats obtenus, l'endocardite maligne lente de JACCOUD-OSLER continue d'étonner par l'aggravation consumante, progressive de l'état général contrastant avec la modicité relative des lésions cardiaques.

LA CAUSE DE CES ECHECS THERAPEUTIQUES reste encore ignorée. La maladie d'Osler est une entité clinique, résultant du développement d'un germe de virulence atténuée, en général strepto-viridans, sur un terrain particulier, avec une réaction diffuse du système réticulo-endothelial (28).

L'EXPERIMENTATION (29), n'a permis de reproduire que quelques traits de la maladie.

WINGE, par inoculation sous-cutanée chez le lapin, n'obtient aucun résultat, non plus que ULINBERG, par inoculation intra-péritonéale.

Il faut un point d'appel cardiaque que ROSENBACH, ORTH GILBERT et LION obtiennent en poussant un stylet qui lèse les valvules sigmoïdes.

Constamment se produit un endocardite, mais les conditions de productions sont très éloignées des conditions courantes.

ROSENOW obtient une endocardite en provoquant une embolie microbienne dans les petits vaisseaux du cœur ; pour certains cependant, (31), il ne serait pas possible de montrer des vaisseaux sanguins dans les valvules cardiaques de tous les organismes.

D'autres procédés ont été essayés pour permettre à des germes divers de se fixer sur l'endocarde, en adjoingant à ce germe :

— *du sang rhumatismal ;*
— *des poudres inertes ;*
— *du lobe postérieur d'hypophyse ;*
— *des vaccins et des sérums sensibilisants ;*
— *du carmin ;*
— *de la caséine.*

Mais malgré cela, on n'a pu reproduire tous les traits de la maladie de LIBMAN-OSLER :

Il s'agit d'une question de terrain, d'immunologie. Le cobaye est réfractaire, le chien est l'animal de choix, le lapin est intermédiaire aux deux précédents.

Toutefois, MAC NÉAL (30) a réussit à transmettre au lapin une endocardite infectieuse subaigüe par injections intraveineuses de grandes quantités de cultures pures dans un bouillon au sérum. Il obtient des lésions endocarditiques visibles macroscopiquement qui sont identiques microscopiquement aux lésions humaines, riches en strepto, tendant à se cicatriser.

Cette cardiopexie des germes peut s'expliquer par une diminution de l'immunité locale.

On améliore les résultats en stimulant le système réticulo-endothélial par l'encre de chine.

Cliniquement on connaît d'ailleurs, la possibilité de manifestations évolutrices avec fièvre élevée tandis que l'hémoculture reste négative, cas restant difficile à classer (36).

Deux points ont été encore avancés expérimentalement :

— Pour Lion, la virulence des cultures est faible le premier et le deuxième jour.

Forte jusqu'au 9e jour.

Et décroit ensuite pour cesser le 12e jour.

— Pour les Américains une grosse importance doit être attribuée au dépôt de fibrine qui se fait sur les parois lésées de l'endocarde et empêcherait la diffusion de l'agent bactériostatique en même temps qu'elle constitue un excellent milieu de culture.

D'autres observations ont été faites pour connaître la *disparition des germes de l'organisme.*

(31) l'endocardite expérimentale du cheval décrite par Wadsworth doit encourager à chercher les voies de destruction de germes dans les valves cardiaques.

(32) le nombre des germes dans le sang périphérique est toujours relativement faible, quoi qu'ils puissent accéder facilement au courant sanguin.

Il y a donc quelque mécanisme qui les ote du sang :

— action bactéricide du sang lui-même ;

— ou arrêt dans certaines parties du corps.

En pratiquant 48 hémocultures de sang artériel et de sang veineux recueillis à peu près simultanément, chez 6 malades, sang venant, soit de la périphérie, soit de l'oreillette droite, de la veine cave, de la veine hépatique ou de la veine rénale ; on a pu voir que :

— comme il fallait s'y attendre, le nombre de colonies est plus élevé dans le sang artériel ;

— il y a assez peu de germes dans les veines fémorales

— on peut en dire autant du sang des veines caves supérieures et inférieures ;

— dans les veines rénales, ce chiffre est très légèrement au-dessous du taux artériel : les reins retiennent peu de germes.

La plus grande réduction de ceux-ci a été trouvée dans la veine hépatique :

— chez 3 sujets sur 6 : 95 % ;

— et chez les 3 autres, une différence considérable également.

Dans le sang veineux mêlé de l'oreillette droite ce chiffre est la moitié ou les 2/3 de celui des échantillons correspondants de sang artériel.

On voit donc une assez grande constance du taux des germes dans le sang artériel, en dépit de la spoliation ci-dessus constatée.

Il existe donc encore trop d'inconnues expérimentales dans cette affection déjà mal élucidée cliniquement.

Cette thérapeutique nouvelle employée est encore susceptible d'amélioration. Déjà, on s'est attaqué à une des principales causes d'inefficacité : l'élimination trop rapide du produit.

Plusieurs moyens d'administration *plus prolongée* de la Pénicilline ont été proposés (33).

— en réduisant la filtration rénale des 2/3 par injection intra-musculaire d'acide para-amino-hippurique ;

— en injectant une suspension huileuse dans l'huile de cacahuètes ;

— en provoquant une vaso-constriction du muscle dans lequel on injecte la Pénicilline ;

— en faisant un complexe avec les protéines du sérum sanguin humain.

D'autre part on a étudié également l'administration *orale*

(34) avec un sel tampon, en général le citrate de soude, aux doses courantes.

Amélioration également le jour où l'on n'utilisera plus une Pénicilline qui contient 70 à 90 % de substances inactives et où elle sera délivrée au poids et non en unités.

A cet égard, la connaissance de la formule développée est importante, c'est la première étape sur le chemin de la synthèse du produit.

Cela permettra donc, de ne plus être limité par les disponibilités en Pénicilline.

On se devrait d'employer cette Pénicilline pour traiter les maladies d'Osler.

(35) « Si la nécesité d'employer toujours de multiples traitements ne s'imposait pour entretenir quelques espoirs au cœur des malades, on serait tenté de s'abstenir complètement. »

Et c'est assez heureux, car si nous n'avons pas encore suffisamment de recul pour affirmer la guérison d'une affection jusque-là incurable, on peut cependant observer un pourcentage de rémissions prolongées trop importants et trop constants, pour qu'il s'agisse, uniquement, de l'effet du hasard. Il faut donc continuer dans cette voie avec le produit le plus nouvellement connu jusqu'à ce qu'un autre, plus puissant, vienne le remplacer.

Dans peu de temps, les travaux français viendront apporter leur contribution sur ce point quand de simples questions d'approvisionnement seront résolues.

CONCLUSIONS

Le nouvel agent chimiothérapique employé : la Pénicilline, modifie fréquemment l'évolution de maladies d'Osler authentiques.

Les essais sont trop récents pour que l'on se hasarde à donner des résultats chiffrés.

Cependant, la très grande fréquence de rémissions, longues, permettant la reprise d'une activité quasi normale, incite à poursuivre cette expérimentation, d'autant qu'elle est pratiquement inoffensive.

On peut espérer, d'autre part, améliorer une thérapeutique qui n'en est qu'à son début.

C'est ainsi qu'aux échecs nombreux du début, relevant vraisemblablement des petites doses utilisées, a succédé une série de publications remplies de succès, car des quantités journalières très fortes de produit avaient été utilisées.

Quant à l'héparine, sur laquelle les auteurs américains ont fondé tant d'espoirs, ni la clinique, ni les constatations anatomiques (fréquentes avec ce produit) ne permettent de lui accorder beaucoup de valeur.

Il faut attirer l'attention, enfin, sur le caractère non réversible des accidents hémorragiques observés avec l'Acoumarine, comme l'ont rappelé certaines publications françaises récentes.

Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel des choses, la Maladie d'Osler reste une affection extrêmement grave dont le mécanisme intime est encore ignoré.

Vu le Doyen : *Vu le Président :*

A. Baudouin. N. Fiessinger

Vu le Recteur :

G. Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

1. Osgood. — Neoarsphénamine therapy of bacterial infections.

   With method of administration to maintain uniform.

   Blood level.

   For treatment of serious staphylococcic infections and subacute bacterial endocarditis.

   Arch. of in. med., mai 42, 69 p. 46.

2. Kelson et White. — Une nouvelle méthode de traitement de l'endocardite infectieuse subaigüe : sulfamides, héparine.

   Jama, 4 nov. 39, 113 p. 1700.

3. Yves Pecher. — Technique de l'héparinisation.

   Presse médicale 42, n° 36, p. 500.

4. Quaterly Cumulative Index Medicus, juillet-décembre 1940.

   Très nombreuses relations de traitements combinés sulfamides Héparine dans l'endocardite infectieuse subaigüe.

5. Meyer Friedmann. — Use of sulfanilamide and sulfapyridine in therapy of SBE.

   Arch. of in med., mai 41, 67, p. 921.

6. Ketz et Elek. — Traitement combiné héparine — Chimiothérapie dans l'endocardite infectieuse subaigüe.

   Jama, janvier 44, p. 149.

7. Savy. — Traité de thérapeutique clinique, 1940, p. 1027.

8. Keefer, Blake, Marshall, Lockwood, Wood. — Pénicilline dans le traitement des infections.

   Jama, août 43, 122, p. 1217.

9. Lœwe, Rosenblatt, Green, Russel. — Traitement combiné, pénicilline, héparine, dans l'endocardite infectieuse subaigüe. Observation de 7 malades traités consécutivement avec succès.

   Jama, janvier 44, p. 144.

10. Dawson et Hobby. — Utilisation clinique de la pénicilline. Observations dans 100 cas dont 10 d'endocardite infectieuse subaigüe.
Jama, mars 44, 124, n° 10, p. 11.

11. Jama, mars 44, 124, n° 10. — Travaux de laboratoire sur la pénicilline.

12. Herrel, Nichols, Heilmann. — Pénicilline, utilité, limites, diffusion, détection, avec analyse de 150 cas dans lesquels elle a été employée.
Jama, août 44, 125, n° 15, p. 1003.

13. Collins. — Endocardite infectieuse subaigüe traitée par pénicilline.
Jama, 23 sept. 44.

14. Dawson et Henter. — Le traitement de l'endocardite infectieuse subaigüe par la pénicilline. Résultats dans 26 cas.
Jama, janv. 1945, 127, n° 3, p. 129.

15. Harford, Martin, Hageman, Wood. — Le traitement des infections à staphylo-pneumo-gono et autres par la pénicilline.
Jama, février 45, 127, p. 325.

16. De Gennes et Cournot. — Mouvement médical sur la péniciline.
P. M. 45, n° 10, p. 119.

17. Lawrence, Putman, Welsh, Olansky. — Traitement de la gonorrhée et étude d'irritation intra-musculaire avec 7 sels de pénicilline.
Jama, janv. 45, 127, p. 205.

18. Levaditi. — La pénicilline.
P. M. 1945, février.

19. Jama, mars 1945.

20. Trincas. — Comparative study of antibacterial and cicatrising power of urea and cod liver oil.
Clinica sept. 1940, p. 6 à 619.

21. Tsuchya, Tenenberg, Clark, Strakish. — Antagoniam of anti sulfonamide effect of methionine and enhaucement of bacteriostatio action of sulfamide sodium, sulfadiazine, sulfanilamide, derivatise, by urea.
Proc. soc. exp. Biol. and Med., juin 42, 50, p. 262 à 266.

22. Sodin. — Sulfonamide (sulfonilamide derivatis). Solubility in urea.
J. Lab. and Clin. Med., sept. 42, 23, p. 1567 à 1568.

23. Lemierre et P.-N. Deschamps. — Les endocardites infectieuses.
Paris, Doin 1930.

24. Loygue. — SMHP 33, 648.

25. Debré. — SMHP 36, 37.

26. Debré. — 1919 Mémoire sur la maladie d'Osler.

27. Clerc. — Précis de Médecine, tome IV, 1942, p. 224.

28. Merklen et Wolff. — Participation des endothéliites arterio-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente.
P. M. 28, n° 7, p. 97.

29. Jouve. — Les endocardites malignes prolongées. Expérimentation.
Masson 1936, Paris.

30. Mac Neal — Spence-Wassen. — Experimental production with strepto viridans of endocarditis lenta.
Am. Journ. of Path. novembre 39, 15, p. 695 à 706.

31. Keefer. — Endocardite infectieuse subaigüe. Cas évolutif sans bactériémie.
Arch. of int. Med. Novembre 37, 113, 147.

32. Beesion, Emmets, Brannon, Jarren. — Observations on the sites of removal of bacteria from the blood of patients with bacterial endocarditis.
Journ. of exp. Med. 1er janv. 45, 81, p. 9.

33. Jama, janv. 45, vol. 127, p. 161. — Mars 45.

34. Gyorgy, Vandegrift, Elias, Colio, Barry, Rilcher. — Essais de pénicilline par la bouche.
Jama, mars 45, vol. 12, p. 639.

35. Mouquin. — Les endocardites. In nouveau Traité de Médecine. Fascicule X 1933, p. 133 à 181.

36. Moreau. — Thèse Paris 1944, n° 36.

37. Friedmann, Katz, Howel. — Experimental endocarditis due to strepto viridans.
Arch. of in. med., janv. 38, 61, p. 95.

38. Lœwe, Rosenblatt, Lederer. — Experimental thrombotic material-strepto viridans. Endocarditis in the rabbit. Am. Journ. of Pathology (à paraître).

39. Dick. — Endocardite infectieuse subaigüe.
Jama, 5 septembre 42, 120, p. 24.

40. Durkamm. — Case of SBE with apparent cure.
Jama, juillet 41, 117, p. 101.

41. Smith, Sauls, Stone. — SBE due to strepo Viridans.
Jama, 6 juin 42, 118, p. 479.

42. Moore, Tanenbaum. — Strepto viridans septicemia cure with sulfapyridine.
Jama, 31 janv. 42, 118, p. 371.

43. Dawson, Hobby, Lipmann. — Sensibilité à la pénicilline des faces de strepto non hémolytiques isolés des cas d'endocardite infectieuse subaigüe.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., juin 44, 56, 161.

44. Lichtmann. — Treatment of SBE, Current results.
Arch. of in. Med., novembre 42, 19, p. 781.

45. Plummer, Duerschner, Warren, Rosliano, Sloan. — Penicillin therapy in hemolytic streptococcic pharyngitis and tonsillitis.
Jama, 17 février 45, 127, p. 369.

46. Poster, Mac Eachern, Bell, Highley, Warren, Rithbard, Swift. — Action de la pénicilline dans le RAA.
Jama, 30 septembre 44.

47. Blake. — Les indications thérapeutiques des sulfamides et de la pénicilline.
Jama, 3 mars 45, 127, p. 817.

48. Bouvrain. — L'emploi de l'héparine en thérapeutique.
P. M., 1944, n° 2, p. 21.

49. Ravina. — SHP, 15 mars 1945.